



Les microaiguilles

Gonzalo Cabodevila, N. Baron

► To cite this version:

Gonzalo Cabodevila, N. Baron. Les microaiguilles. annales françaises des microtechniques et de chronométrie, 2007, 56, pp.103–111. hal-00331957

HAL Id: hal-00331957

<https://hal.science/hal-00331957>

Submitted on 20 Oct 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les microaiguilles

G. Cabodevila, N. Baron

Résumé—Cet article présente les différents aspects de la recherche dans le domaine des microaiguilles. Les différents types de microaiguilles sont abordés ainsi que leurs méthodes de fabrication. Les travaux dans les domaines connexes que sont la mécanique de la rupture et celle de la pénétration dans la peau seront abordés. Enfin les rares applications industrielles sont présentées.

I. INTRODUCTION

L'introduction des microaiguilles dans le domaine médical présente aujourd'hui un enjeu majeur pour l'industrie, principalement par la diversité de leurs applications potentielles. De façon parallèle, de nombreuses recherches ont été réalisées à leur sujet aussi bien sur leurs techniques de production, que sur la géométrie des aiguilles qu'elles permettent d'obtenir, ou encore sur leurs caractéristiques mécaniques.

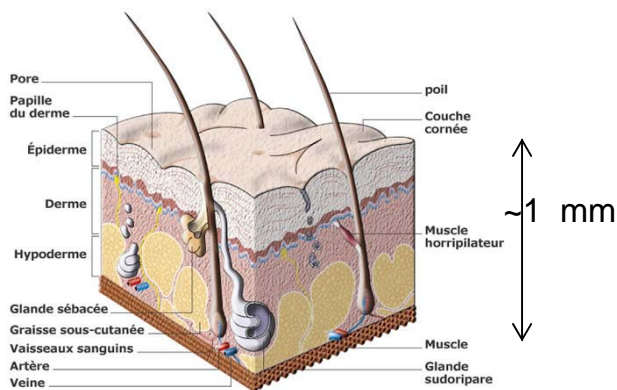


Figure 1 : Vue en coupe de la peau. Image tirée de [Erreur ! Signet non défini.].

Les microaiguilles permettent en effet d'accéder avec précision à l'épiderme sans provoquer de douleur chez le patient car l'injection se fait dans une couche non innervée. On peut ainsi envisager des applications thérapeutiques comme la vaccination ou le contrôle régulier du taux de glycémie chez les diabétiques qui, parfois, sont astreints à des injections fréquentes d'insuline. De plus les dimensions réduites des microaiguilles leur permettent d'être intégrées sur des micropuces comportant éventuellement à terme des centres d'analyse des substances prélevées.

Contrairement aux médicaments prescrits par voie orale, l'utilisation de microaiguilles propose une amélioration certaine : Il est possible de maîtriser la diffusion dans l'organisme des substances médicamenteuses, ce que l'on ne contrôle que partiellement dans le premier cas à travers

l'enrobage des comprimés. En outre, elles doivent également résister aux attaques gastriques, ce qui peut être évité par injection directe sous la peau.

L'objectif de cet article est de présenter l'état de l'art dans le domaine de la microaiguille ainsi que les derniers points à résoudre pour que l'injection sans douleur devienne une réalité.

II. LES DIFFÉRENTS TYPE DES MICROAIGUILLES

Parmi les systèmes à base de microaiguilles, on distinguera deux familles principales : la première concerne les microaiguilles réalisées dans le plan puis parfois montées en matrice. La seconde regroupe les matrices de microaiguilles réalisées sous forme de matrices. Pour chacune d'elles, il est possible de distinguer également les microaiguilles pleines, nommées également micropointes, et les microaiguilles pourvues d'un canal central, nommées microseringues. Nous avons essayé dans ce paragraphe de présenter aux lecteurs un panel, non exhaustif mais démonstratif, de la diversité des géométries des microaiguilles parues dans la littérature.

III. STRUCTURES DANS LE PLAN

Les microaiguilles dans le plan sont dénommées ainsi du fait de leur méthode de fabrication, elles sont directement usinées dans le substrat et ont également leur canal parallèle à la surface du substrat. Leurs dimensions ainsi que leur géométrie sont principalement définies par la phase de lithographie alors que leur épaisseur est liée à celle du substrat choisi et par la méthode de gravure, simple ou double face.

La majorité des microaiguilles dans le plan que l'on retrouve dans la littérature sont fabriquées à partir d'un substrat silicium, la principale difficulté étant l'élaboration du canal fluide. Le principal inconvénient de ces aiguilles est leur difficulté d'utilisation due à leur petite taille !

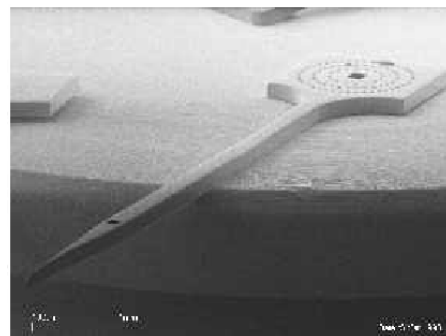


Figure 2 : Microaiguille dans le plan et son microlaboratoire associé [1].

IV. MICROAIGUILLES DANS LE PLAN ARRANGÉES EN MATRICE

La phase de réalisation des microaiguilles dans le plan, trouées ou pleines, est une tâche difficile. Leur disposition par la suite en matrice est également contraignante.

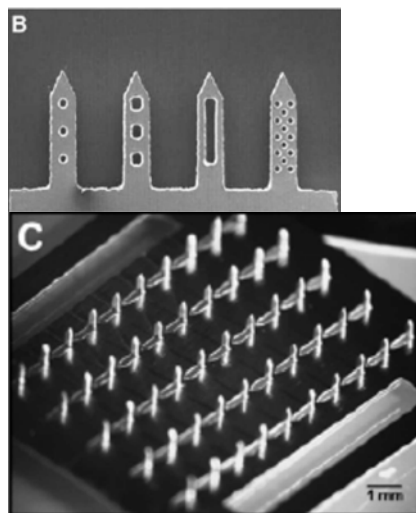


Figure 3 : Réalisation de microaiguilles dans le plan par découpage laser puis mise en place pour réaliser des microaiguilles hors plan [2].

L'étude de Gill [2] présente une méthode de fabrication utilisant le découpage par laser afin de produire une matrice de microaiguilles pleines en acier. Elles sont ensuite polies dans des bains humides puis courbées pour réaliser des matrices de microaiguilles hors plan. Les différentes géométries de microaiguilles sont aisées à réaliser : elles peuvent présenter des pointes effilées, des longueurs et largeurs différentes (voir Figure 3).

D'autres équipes proposent l'utilisation de pièces en complément pour maintenir d'une part les microaiguilles et de les aligner par la suite. La difficulté complémentaire est alors le maintien entre cette pièce et les microaiguilles.

Les formes de microaiguilles dans le plan sont aisément modifiables : elles dépendent seulement de l'étape de photolithographie pour les microaiguilles élaborées par microtechnologie ou du programme d'usinage pour les microaiguilles en métal. Aussi, il est possible de créer des microaiguilles de hauteur importante. La difficulté réside comme précédemment dans la création du canal intérieur. Dus à leurs dimensions plus importantes (souvent supérieures à 1 mm) et à leur pointe biseautée (réalisée aisément par les méthodes de fabrication), les microaiguilles dans le plan sont plus aisément destinées à l'extraction de fluide ou de sang [3] et à mesurer l'activité électrique des neurones dans le cortex [4]. Dans un objectif de dispositif en matrice, les techniques

de mise en place sont peu nombreuses et demandent des moyens souvent manuels.

V. STRUCTURES HORS PLAN

Parmi les microaiguilles dénommées hors plan, nous distinguons deux autres sous catégories, les microaiguilles pleines ou micropointes et les microaiguilles creuses ou microseringues. De leurs formes, de leurs dimensions, de leur assemblage, et de leur connexion s'en suivent des stratégies spécifiques d'applications médicales

A. Les microaiguilles pleines

Les microaiguilles pleines permettent d'augmenter la perméabilité de la peau en créant des pores dans la couche superficielle. Différentes matrices de microaiguilles pleines sont présentées sur la Figure 4.

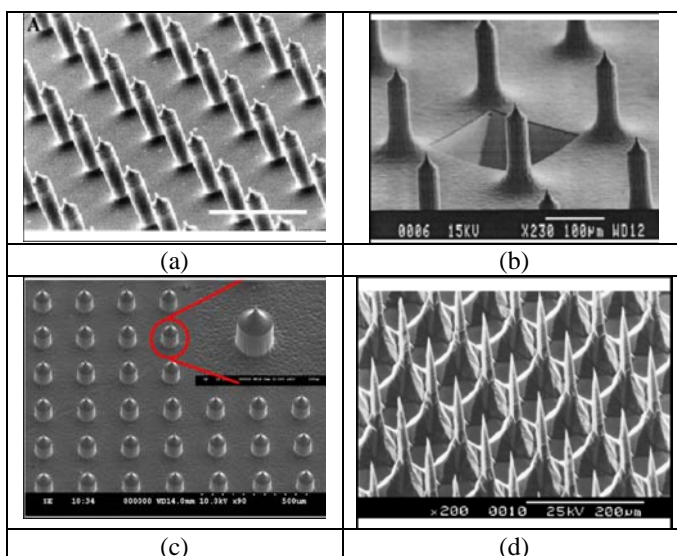


Figure 4 : Quelques exemples de microaiguilles pleines en silicium : (a) Chabri et al. [5]; (b) Griss et al. [6]; (c) Xie et al. [7]; (d) Shikida et al. [8].

Une des approches pour délivrer des macromolécules dans la peau est de recouvrir les micropointes de la substance à administrer avant l'application de la matrice sur la peau : ainsi, la dose de substance introduite est déposée directement sur les parois extérieures des microaiguilles, il n'y a pas de réservoir de médicaments au niveau de la peau. La seconde approche consiste à faire pénétrer les microaiguilles puis on procède au retrait de la matrice et à l'application de la substance directement sur la peau. Dans ce cas d'administration, le transport des molécules s'effectue soit par diffusion soit par ionophorèse si un champ électrique est appliqué en complément. Nous distinguons également les microélectrodes pour leurs utilisations différentes, non pas de délivrance de médicaments mais d'application d'impulsions électriques dans des zones telles que le cortex. Les dimensions de ces dernières sont bien plus importantes que celles pour la délivrance intradermique de médicaments mais les méthodes de fabrication peuvent être identiques : seules les connectiques électriques sont ajoutées.

Du point de vue de l'utilisateur, l'énorme inconvénient de ces matrices est la faible quantité de médicament délivrée, aussi l'utilisation de matrices de microaiguilles creuses paraît être une conception plus pertinente pour des applications biomédicales telles que l'injection de médicament ou la récupération de fluides que le système de patch pourvu d'aiguilles pleines. Grâce à leur canal, un fluide peut circuler et le contrôle du débit et du volume injecté est plus aisé, l'inconvénient principal étant la complexité de leur procédé de fabrication à l'échelle microscopique.

B. Les microaiguilles creuses hors plan

Il existe de nombreuses géométries de microaiguilles, pleines et creuses. Egalement, les matériaux utilisés pour leur mise en oeuvre et leurs méthodes d'élaborations sont abondants. Elles peuvent être réalisées à partir de procédés de microfabrication traditionnels mais utilisent principalement les techniques originales de l'industrie microélectronique et sont fabriquées à partir de métaux, silicium, verre, ou polymères biodégradables. Les paragraphes suivant décrivent succinctement les différents matériaux employés.

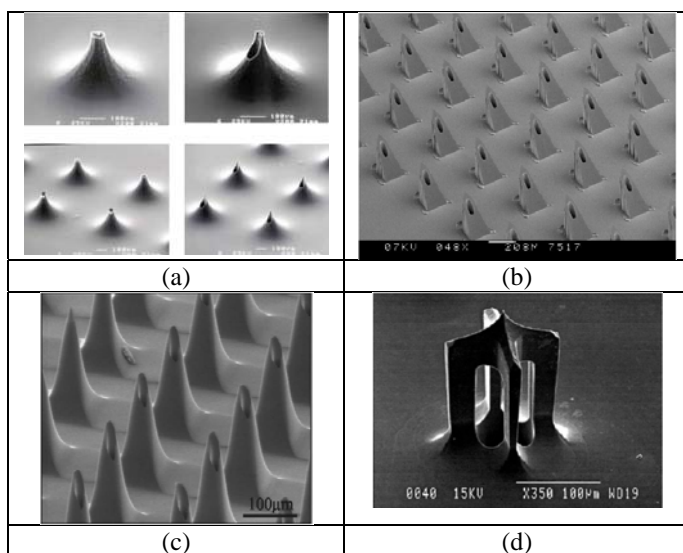


Figure 5 : Quelques exemples de microaiguilles creuses en silicium : (a) Stoeber et al. [19]; (b) Gardenier et al. [20]; (c) ; Mukerjee et al. [21]; (d) Griss et al. [6].

1) Silicium

La plupart des formes des microaiguilles réalisées à base de silicium sont gravées directement dans le substrat en silicium utilisant différentes étapes de gravures sèches, humides et de photolithographies (Figure 5).

Afin de former des microaiguilles creuses, la technologie de la gravure profonde est utilisée pour réaliser le canal intérieur. Plusieurs points sont contraignants quant à l'utilisation de cette technologie : le temps de gravure du canal, la verticalité des trous intérieurs, l'état de surface intérieur.

L'utilisation de la gravure sèche permet de réaliser des gravures isotropes ou anisotropes et de former ainsi les flancs verticaux des microaiguilles et leurs pointes biseautées. Mais cette technologie reste compliquée à mettre en oeuvre, les gravures sont chères et le silicium aussi. Aussi certains auteurs se sont dirigés vers des solutions moins coûteuses.

2) Polymère

L'usage de polymères pour la réalisation de microaiguilles offre de nombreux avantages tels qu'une facilité de mise en oeuvre concernant la fabrication industrielle, une diminution des coûts de fabrication de masse et une efficacité en termes de sécurité et de biocompatibilité pour le patient. En effet, il existe différents types de polymères utilisés comme matériau standard pour fabriquer les microaiguilles : l'acide polylactique (PLA), l'acide polyglycolique (PGA) et ses composés (PLGA) sont des polymères biocompatibles, peu coûteux et ont une bonne résistance mécanique [Prausnitz05].

Une première méthode de fabrication consiste en l'utilisation de moules pour réaliser les microaiguilles biodégradables : il s'agit de la technique d'inversion de moules. Une deuxième méthode de réalisation de microaiguilles en polymère utilise le procédé dit LIGA (acronyme allemand : "Lithographie Galvanik Abformung" signifiant lithographie, électrodéposition par bain d'électrolytes et moulage) : le plastique polyméthacrylate de méthyle (PMMA) est exposé aux radiations à travers un masque. Cette technique a pour conséquence de retirer une partie du PMMA et de laisser des structures qui sont ensuite électro galvanisées.

3) Métal

Nous distinguons deux techniques principales pour mettre en oeuvre les microaiguilles en métal. La première consiste à faire intervenir des procédés de micromécanique tels que l'usinage par électroérosion, le découpage à la scie ou par laser infrarouge. La seconde méthode requiert l'utilisation d'un moule : les microaiguilles métalliques sont alors formées par électrodéposition ou dépôt direct de la couche métallique. Les moules employés sont quant à eux réalisés par des méthodes de microfabrication et peuvent être en silicium ou en différents polymères.

VI. ETUDES CLINIQUES

Un grand nombre de publications sont relatives aux techniques de mise en oeuvre des matrices de microaiguilles. Cependant, tous ces travaux ne présentent pas d'essais expérimentaux. Dans un premier temps, les matrices de microaiguilles ont permis d'améliorer la pénétration de substances thérapeutiques ou de marqueurs tels que la calcéïne ou l'insuline [11]. Puis, dans un second temps, plus récemment, des études ont porté sur les mécanismes d'injection et d'infusion de fluide lors de la pénétration. Teo [12] montre que l'ouverture sur le côté de l'aiguille réduit le phénomène de bouchage du canal lors de l'injection ou lors de

la récupération de liquide. Toutefois, il semble manquer des études cliniques nécessaires pour la mise sur le marché de dispositifs de microaiguilles.

VII. ETUDES MÉCANIQUES DES MICROAIGUILLES

En ce qui concerne les études de calculs de résistance mécanique des microaiguilles, les premiers résultats ont été publiés en 2004. En assimilant les microaiguilles à des cylindres creux, Aggarwal [13] propose de décomposer la force de pénétration suivant deux composantes : une composante axiale et une composante tangentielle. Il en déduit que les forces ayant le maximum d'influence sur les dimensions des microaiguilles sont les forces de flambement et celles induisant un moment de flexion. Puis, le problème de la rupture des microaiguilles a été, pour la première fois, mis en exergue expérimentalement par les travaux de Davis [9]. Pour une microaiguille, de hauteur 500 μm , de diamètre à la base de 300 μm et d'un diamètre à la pointe de 75 μm , la force nécessaire à la briser est de 3 N, celle-ci étant placée contre un solide rigide. Les travaux de Paik [14] sur la fabrication de microaiguilles dans le plan présentent également des résultats concernant la résistance des microaiguilles. Les conclusions des tests expérimentaux de rupture de microaiguilles montrent que la force induite par un moment de flexion est moins importante que les autres forces appliquées. De plus, les microaiguilles ayant une pointe en forme de triangle isocèle dont l'angle à la pointe est de 30° sont les plus robustes devant le flambage par rapport à celles ayant un angle inférieur à 15°. Toutes ces études sont réalisées sur une seule aiguille, aucune étude n'a été publiée, à notre connaissance, concernant la rupture des microaiguilles disposées en matrice et l'insertion d'une matrice de microaiguilles.

VIII. PÉNÉTRATION DES MICROAIGUILLES DANS LA PEAU

La première solution envisagée pour permettre l'insertion des microaiguilles à travers les couches supérieures de la peau est l'application d'un chargement directement sur la matrice de microaiguilles. Notons que Verbaan [15] ont besoin d'une force d'insertion de 50 N exercée à l'aide d'un applicateur, pour faire pénétrer une matrice de 4×4 microaiguilles de hauteur variant de 300 μm à 900 μm , les microaiguilles ayant une géométrie identique à celle des aiguilles hypodermiques 3G standard. Parallèlement, Henry [22] prétend que la force nécessaire à l'insertion d'une matrice de 20×20 de microaiguilles (espacées de 150 μm , de diamètre à la pointe de 80 μm , de hauteur de 150 μm) est de 10 N. Il démontre également que très peu d'aiguilles sont endommagées et que seuls les 5-10 μm de la pointe sont endommagés. Également, Paik [14] montre que, en utilisant une géométrie optimisée de microaiguilles biseautées à 30°, il fait pénétrer cinq microaiguilles arrangées en ligne avec une force de 80,9 mN, la limite de rupture en flambage étant donnée à 6,28 N. Pour différentes géométries de microaiguille, Davis [9] montre que la force nécessaire pour permettre l'insertion d'une

microaiguille est indépendante du diamètre à la base mais est dépendante linéairement de la surface de la pointe. Ces résultats expérimentaux valident les résultats analytiques et numériques.

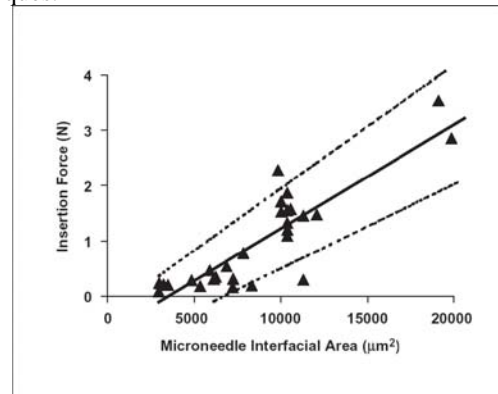


Figure 6 : Force d'insertion en fonction de la surface de la pointe de la microaiguille. Graphique tiré de [9].

Ces données sont très disparates : jusqu'à un facteur 1000 entre l'étude de Verbaan [15] et celle de Paik [14]. Aussi, il semble que les valeurs fluctuent avec la forme des aiguilles et leur disposition en ligne ou en matrice. En parallèle de ces moyens d'insertion relatifs à une pression ou une force quasi statique, d'autres équipes, face à la difficulté à faire pénétrer une matrice de microaiguilles dans la peau, proposent des techniques plus complexes.

Dans leur étude, Davis [16] utilise un système pneumatique dont la vitesse de pénétration est de 10 m.s^{-1} . En effet, ils suggèrent que les valeurs des forces nécessaires pour insérer et pour rompre les aiguilles placées en matrice sont à l'échelle des précédentes (c'est-à-dire de l'ordre de 0,2 N et 3 N respectivement) tant que la distance entre deux microaiguilles, non précisée, est suffisante pour laisser se déformer la peau.

D'autres études suggèrent que l'impact est une solution facile à mettre en œuvre, mais les résultats obtenus varient énormément d'un auteur à l'autre.

Tous ces travaux laissent penser que des systèmes d'aide à la pénétration sont nécessaires pour insérer des matrices de microaiguilles dans la peau. Aussi, pour définir une méthode de pénétration, nous nous devons de comprendre comment se comporte la peau lorsque l'on essaye de la déchirer.

Pour déterminer un critère de rupture de la peau, plusieurs études utilisent la méthode énergétique : il existe un seuil critique G_c au-delà duquel une extension de la fissure libère plus d'énergie qu'elle n'en absorbe. Les premiers travaux de Davis [17] proposent un modèle fondé sur l'égalité entre l'énergie délivrée à la peau par l'aiguille et l'énergie nécessaire pour créer une déchirure de la peau. Nous retrouvons la valeur de force d'extension de la fissure donnée à 53 kJ.m^{-2} . Les travaux suivants présentent une théorie énergétique prenant en compte un critère de force de ponction de la fissure. Ils montrent que la force d'insertion dépend linéairement de la surface du bout de l'aiguille. La valeur déterminée

expérimentalement pour ce critère est $30,1 \pm 0,6 \text{ kJ.m}^{-2}$ [9]. House [18] présentent leur travaux sur la déformation de la peau lors de l'insertion d'une matrice de microélectrodes (10×10 microélectrodes de 1,5 mm de hauteur et espacées de 400 μm) par système pneumatique. Ils mettent en exergue un phénomène d'inhomogénéité : les traces laissées par les microélectrodes sur le bord de la matrice sont dirigées vers le centre de la matrice et leur longueur est plus importante pour celles situées sur le contour de la matrice. Cependant, la profondeur de pénétration atteinte des microaiguilles ou des microélectrodes dans les tissus est inconnue pour un chargement ou une vitesse d'impact donné et l'interaction entre les tissus et la matrice de microaiguilles reste difficile à modéliser et à simuler.

IX. APPLICATIONS INDUSTRIELLES DES MICROAIGUILLES

Les microaiguilles, considérées comme des potentiels substituts aux aiguilles hypodermiques et aux patches transdermiques, offrent une prometteuse alternative appréciée par les entreprises. Malgré cela, peu de systèmes sont actuellement industrialisés. Le système Macroflux développé par Alza Corp propose un dispositif comprenant une matrice de microaiguilles pleines en titane dont la surface est de 2 cm^2 . Ce système peut être soit recouvert du médicament à prescrire ou à utiliser avec un réservoir pour une délivrance continue passive ou des applications de type ionophorèse.

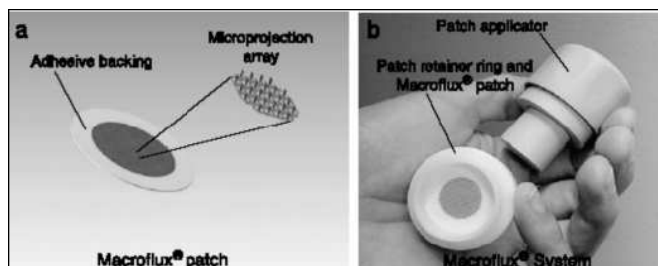


Figure 7 : Système de délivrance de médicaments développé par Alza Corp.

La compagnie Kumetrix commercialise un système mono microaiguille permettant de récupérer du sang. Il est destiné aux premiers tests sanguins effectués sur les nourrissons mais également pour les tests de glucose. Le système comprend une microaiguille et son système fluide afin de contenir le sang pour des tests. Plusieurs autres sociétés telles que :

- Debiotech (www.debiotech.com),
- Nanopass (www.nanopass.com),
- BD Technologies (www.bd.com),
- Silex (www.silexmicrosystems.com),
- Valeritas (www.biovalve.com),

commercialisent des matrices de microaiguilles réalisées en silicium et plus récemment l'entreprise Crospon produit des microaiguilles en collaboration avec Hewlett-Packard. Des microaiguilles en polymère du groupe 3M, réalisées par injection de plastique, sont également commercialisées (www.3m.com). Notons que toutes ces entreprises proposent

des systèmes de patches mais aucune ne les produit à grande échelle.

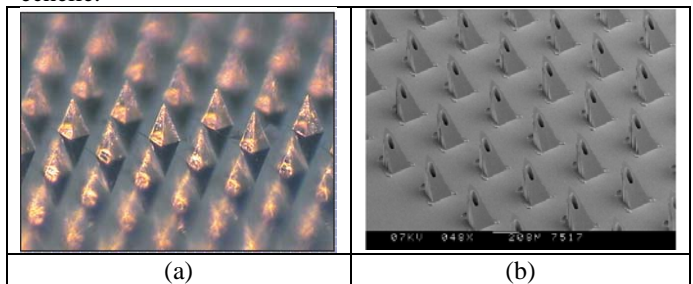


Figure 8 : Quelques exemples de matrices de microaiguilles produites : (a) MTS de la société 3M (<http://solutions.3m.com/>) (b) de la société Micronit Microfluidics (<http://www.micronit.com>).

X. CONCLUSION

Le nombre et la diversité des microsystèmes pourvus de microaiguilles, relativement faibles en 1990, ont très rapidement augmenté depuis. Au cours des dernières années, de nombreuses nouveautés sont venues compléter ce panel. Les deux types de microaiguilles présentés dans les paragraphes précédents offrent chacun des avantages et inconvénients.

Les microaiguilles dans le plan ont été développées plus tôt en parallèle de la technologie planaire de la microélectronique et sont caractérisées par l'ouverture de leur conduit. Elles sont généralement plus longues que les microaiguilles hors plan. La fabrication des matrices 2D est plus difficile à réaliser car elles ne peuvent être rarement réalisées en une seule étape. De même, leur montage en matrice n'est pas aisé.

Les microaiguilles hors plan ont une technique de fabrication de masse moins coûteuse que celle des matrices de microaiguilles dans le plan. Leur géométrie dépend des étapes de fabrication et sont très disparates.

Plus particulièrement, si on ne s'intéresse qu'aux matrices de microaiguilles hors plan, la littérature a montré non seulement un nombre important de publications sur les procédés de mise en forme mais également, notons qu'un grand nombre de brevets ont été déposés ces cinq dernières années (voir Figure 9). Alors que le premier brevet a été déposé en 1971 par Alza Corp, le premier procédé de réalisation de microaiguilles n'est publié qu'en 1991 par Campbell [10]. Depuis 2003, la quantité de brevets et de publications sur les techniques de mise en oeuvre, sur les applications est en progression. En parallèle, il est à noter que les premières études mécaniques datent seulement de 2002 : elles concernent soit la résistance des microaiguilles à des chargements importants soit leurs insertions. Ces données sont très faibles malgré leur importance pour certaines applications médicales. De même, les premières études cliniques sont datées de 2004 : elles mentionnent la faisabilité des matrices de microaiguilles à délivrer des médicaments souvent par le biais de systèmes supplémentaires.

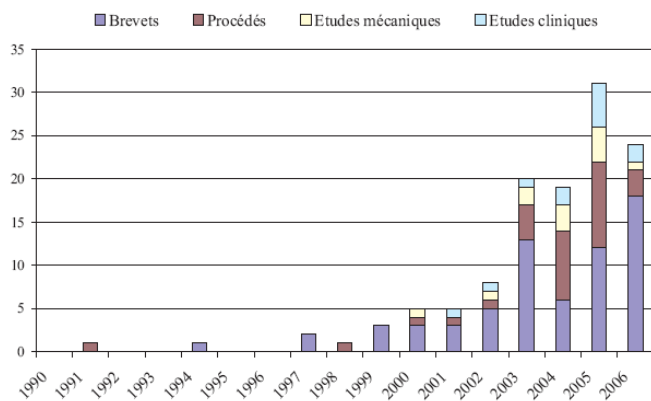


Figure 9 : Articles et brevets (mondiaux, américains et européens) relevés dans la littérature suivant une recherche sur un mot-clé : "microneedle" entre 1990 et 2006.

Le graphique montré en Figure 9, montre que l'utilisation de microaiguilles n'est pas encore pour demain. De nombreux points restent à améliorer tels que la qualité de la pénétration dans la peau ou la garantie que les aiguilles ne vont pas casser.

En fait l'un des principaux problèmes et l'aspect financier, ces matrices restent dans l'ensemble très chères par rapport aux aiguilles actuellement utilisées, malgré un réel effort de recherche afin de minimiser les coûts de fabrication. Aussi leur développement passera sans doute dans un premier temps par des apports supplémentaires par rapport aux aiguilles actuelles. Quelques « niches » sont actuellement explorées telles que les traitements du cancer de la peau où les matrices de microaiguilles délivrent un antiangiogénique puis délivrent une forte impulsion électrique pour que ce dernier pénètre les cellules cancéreuses.

REFERENCES

- [1] D. Trebotich, J.D.Zahn, B. Prabhakarpanian et D. Liepmann : Modeling of microfabricated microneedles for minimally invasive drug delivery, sampling and analysis. *Biomedical Microdevices*, 5 :3 245--251, 2003.
- [2] H. S. Gill et M. R. Prausnitz : Coated microneedles for transdermal delivery. *Journal of Controlled Release*, 117(2):227--237, 2006.
- [3] K. Oka, S. Aoyagi, Y. Arai, Y. Isono, G. Hashiguchi et H. Fujita : Fabrication of a micro needle for a trace blood test. *Sensors and Actuators A*, 97-98:478--485, 2002.
- [4] J. Chen, K.D. Wise, J.F. Hetke et S.C. Bledsoe : A multichannel neural probe for selective chemical delivery at the cellular level. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(8):760--769, 1997.
- [5] F. Chabri, K. Bouris, T. Jones, D. Barrow, A. Hann, C. Allender, K. Brain et J. Birchall : Microfabricated silicon microneedles for nonviral cutaneous gene delivery. *British Journal of Dermatology*, 150:869--877, 2004.
- [6] P. Griss, P. Enoksson, H.K. Tolvanen-Laakso, P. Meriläinen, S. Ollmar et G. Stemme : Micromachined electrodes for biopotential measurements. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 10(1):10--16, 2001.
- [7] Y. Xie, B. Xu et Y. Gao : Controlled transdermal delivery of model drug compounds by MEMS microneedle array. *Nanomedicine : Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 1:184--190, 2005.
- [8] M. Shikida, M. Odagaki, N. Todoroki, M. Ando, Y. Ishihara, T. Ando et K. Sato : Non-photolithographic pattern transfer for fabricating arrayed three-dimensional microstructures by chemical anisotropic etching. *Sensors and Actuators A*, 116:264--271, 2004.
- [9] S.P. Davis, B.J. Landis, Z.H. Adams, M.G. Allen et M.R. Prausnitz : Insertion of microneedles into skin : measurement and prediction of insertion force and needle fracture force. *Journal of Biomechanics*, 37:1155--1163, 2004.
- [10] P.K. Campbell, K.E. Jones, R.J. Hubert, K.W. Horch et R.A. Normann : A silicon based three-dimensional neural interface : manufacturing process for an intracortical electrode array. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 38(8):758--768, 1991.
- [11] S.P. Davis, W. Martanto, M.G. Allen et M.R. Prausnitz : Hollow metal microneedles for insulin delivery to diabetic rats. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(5): 909--915, 2005.
- [12] A.L. Teo, C. Shearwood, K.C. Ng, J. Lu et S. Mochhala : Transdermal microneedles for drug delivery applications. *Materials Science and Engineering B*, 132(1-2):151--154, 2006.
- [13] P. Aggarwal et C.R. Johnston : Geometrical effects in mechanical characterizing of microneedle for biomedical applications. *Sensors and Actuators B*, 102:226--234, 2004.
- [14] S.-J. Paik, S. Byun, J.-M. Lim, Y. Park, A. Lee, S. Chung, J. Chang, K. Chun et D. Dan Cho : In-plane single-crystal-silicon microneedles for minimally invasive microfluid systems. *Sensors and Actuators A*, 114:276--284, 2004.
- [15] F.J. Verbaan, S.M. Bal, D.J. van den Berg, W.H.H. Groenink, H. Verpoorten, R. Lüttge et J.A. Bouwstra : Assembled microneedle arrays enhance the transport of compounds varying over a large range of molecular weight across human dermatomed skin. *Journal of Controlled Release*, 117(2):238--245, 2007.
- [16] S.P. Davis, W. Martanto, M.G. Allen et M.R. Prausnitz : Hollow metal microneedles for insulin delivery to diabetic rats. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(5): 909--915, 2005.
- [17] S.P. Davis, M.G. Allen et M.R. Prausnitz : The mechanics of microneedles. *Proceedings of the second joint EMBS/BMES Conference*, pages 498--499, 2002.
- [18] P.A. House, J.D. MacDonald, P.A. Tresco et R.A. Normann : Acute microelectrode array implantation into human neocortex : preliminary and histological considerations. *Neurosurg Focus*, 20(5):1--4, 2006.
- [19] B. Stoeber et D. Liepmann : Design, fabrication and testing of a mems syringe. *Proceedings of Solid-State Sensor and Actuator Workshop*, Hilton Head Island, USA, 2002.
- [20] H.J.G.E. Gardeniers, R. Luttge, E.J.W. Berenschot, M.J. de Boer, S.Y. Yeshurun, M. Hefetz, R. van't Oever et A. van den Berg : Silicon micromachined hollow microneedles for transdermal liquid transport. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 12(6):855--862, 2003.
- [21] E.V. Mukerjee, S.D. Collins, R.R. Isseroff et R.L. Smith : Microneedle array for transdermal biological fluid extraction and in situ analysis. *Sensors and Actuators A*, 114: 267--275, 2004.
- [22] S. Henry, D.V. McAllister, M.G. Allen et M.R. Prausnitz : Microfabricated microneedles : a novel approach to transdermal drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87:922--925, 1998.